

Os vírus linfotrópicos de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000)

Aspectos epidemiológicos

Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV) in the last decade (1990-2000) *Epidemiological aspects*

Bernadette Corrêa Catalan-Soares

Fundação Hemominas

Divisão de Desenvolvimento Técnico-Científico, Fundação Hemominas

Alameda Ezequiel Dias, 321 - Santa Efigênia

30130-110 Belo Horizonte, MG

catalanbs@zipmail.com.br

pesquisa@hemominas.mg.gov.br

Fernando Augusto Proietti

Departamento de Medicina Preventiva e Social

Faculdade de Medicina

Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte, MG - Brasil

Anna Bárbara de Freitas Carneiro-Proietti

Fundação Hemominas

Belo Horizonte, MG - Brasil

Apoio financeiro

Fundação Hemominas, Fapemig e CAPES

Resumo

Vinte anos após o isolamento do vírus linfotrópico humano tipo I, muitos aspectos epidemiológicos, patogênicos e filogenéticos já estão esclarecidos. Sabe-se que em regiões endêmicas a prevalência aumenta com a idade e é maior no sexo feminino. Três patologias estão claramente relacionadas a ele: paraparesia espástica tropical / mielopatia associada ao HTLV, leucemia de células T do adulto e uveíte. Os modos de infecção, semelhantes aos dos outros retrovírus, são: transfusão de sangue, relações sexuais não protegidas, transplacentária e durante o aleitamento materno. A história natural das doenças relacionadas ao HTLV-I ainda não está bem estabelecida. O risco de portadores da infecção desenvolverem patologias depende de mais estudos de incidência para serem corretamente estimados. Menos se conhece sobre o HTLV-II. Apesar do alto grau de homologia entre os dois tipos, os vírus interagem de forma bem diversa com os infectados, não havendo uma associação clara de doença com o HTLV-II. Relatos recentes têm apontado sua participação em casos de mielopatia crônica semelhante à TSP/HAM. As implicações incertas do prognóstico para pessoas infectadas pelo vírus linfotrópico humano (HTLV-I/II) e suas formas de transmissão constituem um problema de saúde pública, principalmente em áreas consideradas endêmicas para esse vírus.

Palavras-chave: HTLV-I/II. Prevalência. Epidemiologia. Saúde pública.

Abstract

Twenty years after the discovery of the human T-cell lymphotropic virus type I, quite great progress has been achieved and many epidemiological, clinical and phylogenetic features are well known. Seroprevalence increases with age in endemic regions and is higher in women. Three diseases are clearly associated to the virus: tropical spastic paraparesis/myelopathy, adult T cell leukemia and uveitis. The transmission is similar to other retroviruses: contact with contaminated blood, sexual intercourse, and mother to child transmission, mainly through breastfeeding. The natural history of diseases associated to the human lymphotropic virus has not been well established yet. Further studies are required to estimate correctly the risk of infected carriers developing diseases in their life-time. In the last 5 years, reports have pointed towards the association of a syndrome like tropical spastic paraparesis and the human lymphotropic virus type II. The uncertain prognosis for people infected with both types of viruses and the transmission through sexual contact, blood transfusion and from mother to child make this infection a public health problem, mainly in endemic regions.

Keywords: HTLV-I/II. Prevalence. Epidemiology. Public health.

Introdução

A triagem para o vírus linfotrópico humano em bancos de sangue no Brasil se tornou obrigatória em novembro de 1993. Pela significativa prevalência média em nossa população de doadores, pela eficiente transmissão do vírus via hemotransfusões e pela alta morbidade das doenças a ele associadas, achamos oportuno artigo de revisão abordando aspectos epidemiológicos sobre o vírus linfotrópico de células T humano tipo I e II (HTLV-I/II), ainda pouco divulgados em meio médico.

Os retrovírus estão entre os primeiros vírus conhecidos pela ciência, descobertos há mais de 80 anos, como sendo responsáveis pelo aparecimento de sarcomas em galinhas. Por muitos anos ficaram parcialmente esquecidos até que a descoberta de sua associação com leucemia em camundongos despertou novo interesse. Várias características biológicas dos retrovírus foram estabelecidas nas décadas de 60 e 70, como a enzima transcriptase reversa e a presença de DNA proviral em células germinativas. No final dos anos 70 os retrovírus ocuparam lugar de destaque na ciência devido à descoberta dos oncogenes celulares relacionados a eles, à descoberta do primeiro retrovírus humano, o HTLV-I¹ e por fim do agente causal da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV).

Poucos anos depois da identificação do HTLV-I, um segundo tipo de vírus linfotrópico T, HTLV-II, foi isolado dos linfócitos de um paciente com leucemia de células pilosas².

Aproximadamente 20 anos após a descoberta do vírus linfotrópico T humano muitas informações foram acumuladas sobre sua epidemiologia descritiva, seu modo de transmissão e doenças a ele associadas; entretanto, muitos aspectos relacionados a sua patogênese ainda precisam ser esclarecidos. A maioria dos estudos de prevalência tem considerado grupos específicos (doadores, gestantes, pacientes de clínicas de doenças sexualmente transmissíveis, co-infectados); em nosso meio ainda não te-

mos disponíveis prevalências para a população geral.

Duas doenças estão claramente associadas ao HTLV-I: Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e uma doença neurológica crônica, a paraparesia espástica tropical. Outras patologias também têm sido relacionadas ao vírus tipo I, incluindo casos de poliomiosite, poliartrite, uveítes e dermatite infectiva na criança. ATL foi primeiramente descrita no Japão por Uchiyama e col.³, em 1977, e desde então tem sido relatada em muitas outras partes do mundo. O HTLV-I foi isolado pela primeira vez de células T derivadas de linfonodos e linfócitos do sangue periférico de um paciente com linfoma cutâneo. A correlação entre o vírus e a leucemia de células T foi estabelecida em 1982⁴ e, logo a seguir, muitos relatos na literatura mostraram que o vírus se associava também com outras doenças humanas, sendo a mais notável delas a desordem neurológica conhecida como HAM/TSP (HTLV-I associated myelopathy / tropical spastic paraparesis). O vírus linfotrópico tipo I foi o primeiro retrovírus humano a ser identificado em laboratório e o segundo, após o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1), a ser etiológicamente implicado em doença neurológica. Essa associação foi determinada quando um estudo conduzido na Martinica mostrou que 60% dos pacientes com paraparesia espástica tropical eram soropositivos para HTLV-I⁵. Uma associação sorológica semelhante logo foi estabelecida em outras áreas tropicais, enquanto no Japão esse vírus foi relacionado com uma mielopatia; como não se tratava de região tropical, foi proposto o nome de mielopatia associada ao HTLV-I (HAM)⁶. Comparação de características clínicas e laboratoriais das patologias mostraram que ambas eram a mesma doença, sendo o termo combinado HAM/TSP largamente usado⁷.

O HTLV-II foi inicialmente isolado de dois pacientes com uma forma atípica de “hairy cell leukemia” (leucemia de células pilosas)², mas essa associação não foi confirmada posteriormente. A infecção pelo tipo II parece ser antiga entre índios americanos,

sendo a transmissão mantida principalmente por via sexual e amamentação natural. Mais recentemente o tipo II teria sido introduzido na América urbana, Europa e Ásia, principalmente entre usuários de drogas injetáveis, onde é transmitido por contato com sangue contaminado⁸. O HTLV-II tem sido raramente associado à doença neurológica semelhante à HAM/TSP; também parece predispor os portadores a infecções bacterianas, por comprometimento imunológico⁹, sendo capaz de produzir transformação celular, como o tipo I.

Não há consenso sobre a origem do HTLV-I/II. Tem sido sugerido que a infecção em humanos se originou na África e foi levada para as ilhas do Caribe pelo tráfico de escravos, e para o Japão pela tripulação africana dos navios portugueses – e também tráfico de escravos – nos séculos XVI e XVII. Enquanto o tipo I tem uma distribuição por todo o mundo, o tipo II parece ser um vírus predominante no hemisfério ocidental¹⁰. Embora interaja de forma diversa com os hospedeiros, esse grupo de vírus é semelhante em sua morfologia, ciclo de replicação e organização genômica. São vírus envelopados com duas (2) fitas simples de RNA. Apresentam uma forma pouco usual de multiplicação quando, após penetrarem na célula, liberam o RNA viral, o qual é transcrito em DNA de fita dupla pela enzima transcriptase reversa; este penetra no núcleo onde se integra ao DNA celular, formando o DNA proviral. Essa integração se faz de maneira aleatória, diferindo entre os infectados e permanecendo por toda vida da célula. Nenhum oncogene foi identificado até então¹¹. HTLV-I e HTLV-II compartilham 65% da sequência de nucleotídeos. Existe grande homologia na sequência entre diferentes subtipos de HTLV-I isolados, mesmo quando obtidos em regiões geográficas diversas. São subtipos do HTLV-I: o cosmopolita (Japão, Caribe, norte da África e América do Sul), o africano (Zaire) e o melanésio - o mais divergente deles¹². A homologia da sequência entre diferentes tipos de HTLV-II também é alta; são conhecidos o HTLV-IIa e o HTLV-IIb 21; contudo, não existem evidências de que pa-

tologias particulares possam estar associadas aos diferentes subtipos. Não se detectam partículas virais livres do HTLV I ou II no plasma ou fluidos biológicos dos infectados; é provável que o vírus infecte diferentes tipos de células, mas infecção produtiva é observada em poucas células de origem não linfóide. Apenas os linfócitos T têm se mostrado transformados pelo HTLV. O DNA do tipo I é encontrado inserido em células CD4+CD8-; em contraste, o tipo II é encontrado predominantemente em células CD8+. O contato célula a célula é requerido para infecção eficaz; se comparado ao vírus da imunodeficiência humana (HIV-1/2), o HTLV apresenta menor infectividade e período de incubação mais longo. Receptor celular para o HTLV ainda não foi conclusivamente identificado.

Diagnóstico da infecção pelo HTLV

O diagnóstico da infecção pelo vírus linfotrópico humano requer tanto a habilidade de detectá-lo como a capacidade de diferenciar os dois tipos. A estratégia para identificação, confirmação e diferenciação da infecção pelo HTLV tem evoluído de acordo com a disponibilidade de novas técnicas sorológicas, biológicas e moleculares.

Testes baseados na presença de antígenos-anticorpos virais

O genoma viral contém genes *gag* – codificam as proteínas do core dos retrovírus (p19, p24, p15); *pol* – codificam polimerases (transcriptase reversa) e *integrase*; e *env* – codificam proteínas do envelope (gp46 e p21); além dos elementos regulatórios da expressão viral. São dois os grupos básicos de testes: a) Testes de triagem sorológica (usualmente não diferenciam o tipo I do tipo II): aglutinação de partículas de látex ou de gelatina e ELISA ou EIA (enzyme linked immunosorbent assay); b) Testes confirmatórios: IFI (imunofluorescência indireta), RIPA/PAGE (radioimunoprecipitação em gel de poliacrilamida) e WB (Western blot ou imunoblot).

As reações de ELISA utilizam como

antígeno o lisado viral e proteínas virais obtidas por tecnologia recombinante ou por síntese de peptídeos. O teste de Western blot é a reação confirmatória mais utilizada; alguns “kits” contêm uma proteína recombinante do envelope do vírus (rgp46-I ou rgp46-II) e/ou uma proteína da região transmembrana (rgp 21 ou p21), além dos demais antígenos virais. Assim, já é possível a diferenciação entre os tipos I e II em muitos casos, mas resultados indeterminados, que não preenchem os critérios de positividade, ainda continuam existindo. A interpretação das bandas deve obedecer a critérios pré-estabelecidos pelo fabricante, sendo, em geral, requerida reatividade para p19 ou p24 e para o antígeno do envelope viral (gp46). Dentre as causas de sorologia indeterminada para o HTLV são citadas: cepas divergentes do vírus linfotrópico, outros HTLV/STLV, outras retrovíroses, malária, outras condições biológicas¹³. Devido à variabilidade na resposta sorológica para a infecção e a títulos relativamente baixos de anticorpos, é possível que alguns indivíduos infectados não sejam identificados (janela imunológica). Outra complicação da pesquisa de anticorpos é o aumento da seropositividade em função da idade, o que pode indicar que certos indivíduos apresentariam períodos de soroconversão de longa duração, exigindo cautela na interpretação dos resultados.

Reação em cadeia da polimerase (PCR)

O uso do PCR amplificando seqüências específicas no genoma viral é hoje o método de escolha para detecção do genoma do HTLV diretamente do sangue e de muitos outros tecidos. A reação de PCR apresenta maior sensibilidade e especificidade que os métodos anteriores. Nessa técnica não há dependência da presença de anticorpos e a identificação do vírus pode ser precoce. O uso do PCR é a ferramenta ideal para a diferenciação, pois além de sua grande sensibilidade, a seqüência de nucleotídeos dos produtos amplificados pode ser facilmente determinada, permitindo diagnóstico preciso

do tipo de infecção. A determinação da verdadeira prevalência do HTLV-I/II pode requerer uma combinação de análise sorológica e molecular¹⁴.

Epidemiologia do HTLV-I/II

Vários aspectos ainda precisam ser esclarecidos na área epidemiológica: temos poucos estudos sobre incidência de doenças nos infectados, a patogênese de algumas alterações confirmadamente ligadas ao HTLV-I ainda não está bem compreendida; estudos de soroprevalência na população geral são escassos. A maior parte dos estudos publicados aborda a prevalência da infecção em pacientes com leucemia/ linfoma da célula T, em pacientes com paraparesia espástica tropical, em grupos específicos (doadores de sangue, usuários de drogas injetáveis, índios, profissionais do sexo). Nesses estudos foram usadas para diagnóstico as técnicas de ELISA, RIPA, IF, Blot e PCR. Os primeiros estudos usavam só o teste ELISA, sem diferenciação entre os tipos I e II, sem confirmação por testes específicos. Assim, torna-se complicada a comparabilidade de dados de diferentes locais já que não há uma padronização diagnóstica que nos permita fazê-lo com segurança. É provável que as estimativas anteriores de prevalência usando somente o ELISA tenham superestimado a verdadeira soroprevalência na população estudada. Entretanto hoje, quando se usam técnicas mais modernas e o exame confirmatório sempre é realizado, publicações vêm alertando para a possibilidade de erro diagnóstico com base apenas em meios sorológicos: Testes biomoleculares realizados numa coorte de usuários de drogas injetáveis detectaram a prevalência de 59% (43/81) – mais de duas vezes a prevalência predita na sorologia, que foi de 22% (18/81)¹⁴. Resultados sorológicos poderiam estar, portanto, subestimando a real prevalência.

Quase 20 anos após a identificação do vírus linfotrópico humano um padrão epidemiológico se evidencia: um comportamento de “cluster”, ou seja, tendência a agrupamento, em áreas geográficas diferentes pelo mundo. Há variação da prevalência de acordo com

a região geográfica; a prevalência aumenta com a idade, sendo a soropositividade maior no sexo feminino¹⁵. O fato do vírus se apresentar de forma endêmica em grupos raciais diferentes parece refletir a tendência de cluster da infecção e não uma predisposição genética para adquirir o vírus. O fator genético, contudo, parece ser importante no desenvolvimento de patologias nos infectados

Distribuição geográfica da infecção pelo HTLV-I/II

O vírus HTLV, originalmente descoberto nos Estados Unidos, atualmente tem sido encontrado em muitas outras partes do mundo. São consideradas áreas de alta endemicidade para o HTLV-I o sudoeste do Japão, ilhas do Caribe (Jamaica e Trinidad-Tobago), a América do Sul e a África equatorial. O tipo II é mais prevalente entre usuários de drogas nos Estados Unidos e Europa, sendo endêmico entre vários grupos indígenas das Américas.

HTLV-I/II na Ásia

O Japão foi a primeira região a ser identificada como endêmica para o vírus linfotrópico humano, com taxas de prevalência que variam de 0 a 37%, sendo as áreas localizadas no sudoeste do país (Shikoku, Kyushu e Okinawa), as que apresentam maiores índices. É do Japão que provém o maior número de dados sobre aspectos epidemiológicos e clínicos relacionados ao HTLV-I. Em um estudo envolvendo voluntários saudáveis, gestantes e pacientes com oftalmopatias em Kanto, as prevalências encontradas foram, respectivamente, de 0,8% (42/5336), 0,6% (16/2683) e 2,3% (49/2110)¹⁶. Estudos realizados em outros países da Ásia (Korea, China) não revelaram áreas endêmicas e os casos encontrados tinham japoneses como ancestrais¹⁴. Pesquisa conduzida na ilha Kinnem, localizada entre Taiwan e China, onde foram avaliados sorologicamente 3010 voluntários acima de 30 anos – o que representa 68% da população da ilha – apontou a prevalência de 0,56% e 0,87% para os

sexos masculino e feminino respectivamente; apenas o HTLV-I foi encontrado nas reações de ELISA e Western blot¹⁷. Prevalência de 60% para o HTLV-II foi encontrada em usuários de drogas injetáveis no Vietnã do Sul¹⁸. Judeus iranianos apresentaram taxa de prevalência de 19,8% (67/338) para o tipo I¹⁹.

HTLV-I/II na Oceania

Em Papua Nova Guiné foi encontrada prevalência de 14% em um grupo recentemente contactado, os Hagahai²⁰. A prevalência do vírus tipo I na Austrália, entre doadores de sangue, foi de 1/100.000²¹

HTLV-I/II na África

Há grande diferença nas taxas de prevalência nos estudos relatados. É preciso ter em mente a variação nos testes diagnósticos e os resultados sem confirmação. Parece haver uma tendência para aumento da prevalência no sentido norte sul, conforme pesquisas realizadas em alguns países africanos. Esses resultados devem ser interpretados com cautela em vista das limitações de recursos diagnósticos do continente africano; a presença de outras infecções, como por exemplo a malária, pode interferir nos resultados²². Há franca predominância do HTLV-I no continente africano, mas o HTLV-II foi encontrado entre pigmeus, em Camarões²³. As prevalências foram mais elevadas em homens (4,6%) e mulheres (12,4%) com mais de 50 anos, na Guiné Bissau²⁴.

HTLV-I/II na Europa

A infecção pelo vírus linfotrópico parece ser rara nessa região e, quando ocorre, é restrita a grupos específicos, como imigrantes de áreas endêmicas ou pessoas com comportamento de risco para retrovíroses. Doadores de sangue em geral apresentam prevalência < 0,001²⁵, mas se de origem afro-caribenha, a taxa foi de 0,11% (2/1749)²⁶. Pesquisa envolvendo gestantes na Inglaterra mostrou a presença do tipo I (0,4%) e do tipo II (0,01%) nessa população²⁷. Na Itália,

em pacientes de clínicas de doenças sexualmente transmissíveis as taxas foram de 0,6% para o HTLV-I²⁸.

HTLV-I/II na América do Norte

Pesquisas realizadas nos EUA- onde a triagem para HTLV-I/II no sangue doado foi iniciada em 1988 - ainda não apontam soroprevalência para a população geral. Em 4,5 milhões de unidades de sangue doadas, cerca de 0,016% se mostraram reagentes para o vírus linfotrópico pelo ELISA e confirmado pelo WB e/ou RIPA²⁹. Entre os infectados, quando comparados aos doadores soronegativos, predominam mulheres, pacientes mais velhos, origem caribenha, ter história de cirurgia prévia, de transfusão prévia ou ter tido parceiro sexual de áreas endêmicas para o HTLV. Entre índios Mayas, no México, foi encontrada a prevalência de 0,23% para o tipo II do HTLV³⁰. Estudo realizado entre grupos de risco na cidade do México não encontrou anticorpos para o HTLV-I/II.

HTLV-I/II na América Central

A região do Caribe é reconhecida como endêmica para o HTLV-I desde 1982³¹. A prevalência média na região é estimada em torno de 5%. Estudos conduzidos na Jamaica confirmam essa taxa em homossexuais masculinos (4,8%), pacientes de clínica de doenças sexualmente transmissíveis (5,7%) e pessoas que trabalhavam em atividades relacionadas com alimentos (6,1%)³². Já em ameríndios da Costa Rica, a prevalência encontrada foi de 8,0%³³.

O HTLV-I/II na América do Sul

A imigração japonesa para o continente sul-americano precisa ser considerada quando se estuda prevalência em algumas áreas onde vivem seus descendentes. Também é importante ter em mente as regiões de tráfico de escravos no Continente e as concentrações de população negra que se estabeleceram em algumas áreas.

A infecção pelo HTLV-I tem sido relatada em todos os países sul-americanos, com diferentes taxas de prevalência. A associação de HTLV-I e HAM/TSP foi bem documentada no Chile e, embora haja poucos estudos em bancos de sangue do país, alguns apontam taxa de 0,73% na população de doadores de sangue chilenos³⁴.

Na Bolívia, alguns estudos enfocando a população descendente de japoneses provenientes de áreas de alta endemicidade, encontraram prevalências de 11 a 21%³⁵. Estudando doadores de sangue e militares Hurtado encontrou soroprevalências de 2,3% e 0,7% (1/150) nesses grupos, respectivamente³⁶.

Pesquisas de prevalência entre doadores de sangue da Argentina apontam taxas de 0,04 a 0,1% (13/13418)³⁷, se considerados em geral, mas em doadores de sangue da região de Jujuy, ao norte do país, os dados apontam para prevalências de 0,8% (39/4805)³⁸.

No Brasil os estudos se iniciaram em 1986. Trabalhos realizados em populações de risco para essa virose têm demonstrado a presença do HTLV-I com prevalências que variam de acordo com o grupo pesquisado e com a região geográfica (Tabela 1). Estudos realizados entre doadores de sangue mostram taxas diferentes, sendo a prevalência mais elevada observada na Bahia⁵¹. A variação nas taxas em regiões diferentes pode ser devida a desigualdades no tamanho das amostras e/ou metodologia empregada, bem como ser conseqüente a diferença de etnias nas populações estudadas. Já o HTLV-II é endêmico entre populações indígenas nativas das Américas. Entre índios Kaiapós, habitantes da região norte brasileira, a prevalência do tipo II alcança 42% entre filhos de mães positivas⁵³. Análise filogenética do HTLV-II entre esses índios detectaram a infecção pelo subtipo A-II, o qual tem se disseminado para população não indígena do norte do Brasil e também para o México. O primeiro caso da associação de leucemia de células T e HTLV-I no Brasil foi relatado em 1990⁴⁵.

É provável que o vírus linfotrópico humano tenha vindo para o Brasil por uma

dessas vias: 1) HTLV-I/II já estava presente na população ameríndia nativa vinda da Ásia; 2) via tráfico de escravos africanos; 3) via imigração japonesa no início do século; 4) combinação das vias anteriores. Estudos da variação genômica de cepas do HTLV certamente contribuirão para esclarecer essas hipóteses.

Considerações sobre a influência da idade e do sexo na prevalência do HTLV-I/II

Estudos em áreas endêmicas para o vírus linfotrópico humano tipo I têm mostrado que a soroprevalência está associada com idade e sexo. Também tem sido relatado o mesmo achado para o HTLV-II⁶¹. A prevalência em crianças é baixa, havendo uma inclinação ascendente em relação a idades crescentes. Numa coorte de doadores de sangue nos Estados Unidos a prevalência máxima para HTLV-I foi encontrada por volta dos 60 anos para ambos os sexos, sendo contudo maior no sexo feminino (24/100000) em relação ao observado entre doadores do sexo masculino (16/100000). Já para o tipo II, a soroprevalência máxima foi atingida entre 40 e 49 anos para ambos os sexos, diminuindo em grupos mais velhos. Também foi maior no sexo feminino (67/100000) que no masculino (29/100000)*.

Quanto ao aumento da soropositividade em relação à idade há algumas explicações potenciais para esse comportamento: a) exposição precoce seria acompanhada de *status* soronegativo, sendo que essa infecção latente poderia sofrer reativação ao longo da vida; b) aumento progressivo no título de anticorpos em pessoas infectadas há mais tempo; c) efeito coorte onde grupos mais velhos refletem a prevalência mais alta da infecção que adquiriram no passado; a infecção pelo HTLV-I estaria em declínio. Já em relação ao HTLV-II há hipóteses de que o efeito coorte seja devido a uma epidemia em usuários de drogas, no final dos anos 60 e nos anos 70, com transmissão sexual secundária*.

*Murphy EL 1998. Comunicação pessoal.

Tabela - Estudos de prevalência do HTLV-I/II no Brasil (1986-1999)
Table - HTLV-I/II prevalence studies in Brazil (1986-1999)

Grupo estudado (local do estudo)	N	HTLV-I /II (%)	Fonte
Imigrantes japoneses	147	10 (6,8)	Kitagawa et al. 1986 ³⁹
De Okinawa	96	10 (10,4)	
De outras partes	51	0 (0,0)	
Doadores de sangue (RJ)	2138	9 (0,4)	Lee et al. 1989 ⁴⁰
Pacientes em risco para retrovírusos Hemofílicos (RJ, SP e MG)	548 ND	20 (3,6) (13,0)	Cortes et al. 1989 ⁴¹
Pacientes com doenças malignas (RJ)	215	8 (3,7)	Andrade-Serpa et al. 1989 ⁴²
Índios Pacientes com câncer (Belém, PA)	137 43	43 (31,5) 10 (23,3)	Nakauchi et al. 1990 ⁴³
Pacientes com desordens neurológicas (SP)	150	46 (30,7)	Franca et al. 1990 ⁴⁴
Pacientes com ATL, (RJ)	14	11 (78,6)	Pombo de Oliveira et al. 1990 ⁴⁵
Pacientes com mielopatia não-traumática, não-tumoral; (Salvador, BA.)	43	9 (20,9)	Meireles et al. 1992 ⁴⁶
Índios de 13 tribos (AM, PA e MT).	624	109 (17,5)	Maloney et al. 1992 ⁴⁷
Doadores de sangue (SP)	17063	30 (0,2)	Ferreira Jr. et al. 1994 ⁴⁸
Gestantes (Belo Horizonte, MG)	1500	17 (1,1)	Andrade C et al. 1995 ⁴⁹
Pacientes com mielopatia de etiologia desconhecida. (BA)	62	17(27,4)	Andrade-Filho et al. 1996 ⁵⁰
Doadores de sangue			Galvão-Castro B et al. 1997 ⁵¹
Manaus	1200	1(0,08)	
Recife	1200	4(0,33)	
Salvador	1040	14(1,35)	
Rio de Janeiro	1200	4(0,33)	
Florianópolis	1200	1(0,08)	
Pacientes com doença linfoproliferativa	152	44 (28,9)	Farias de Carvalho et al. 1997 ⁵²
Doadores de sangue	ND	(0,4)	
	ND	(0,1)*	
Politransfundidos	351	36 (10,3)	
Familiares de infectados pelo HTLV-I/II	109	30 (27,5)	
Índios Kaiapós (Filhos de mães positivas p/ HTLV-II)	141	59(41,8) *	Novoa P et al. 1997 ⁵³
Doadores	ND	(0,5 a 1,8)	Pombo de Oliveira et al. 1997 ⁵⁴
Politransfundidos	ND	(9,0 a 12,0)	
Co-infectados com HIV (locais variados)	ND	(6,3)	
Usuários de drogas endovenosas (Salvador, BA)	217	55 (25,3) 21 (9,7) *	Dourado I et al. 1997 ⁵⁵
Doadores de sangue (RN)	47078	28 (0,1)	Cavalcanti Jr. et al. 1997 ⁵⁶ Fundação Hemominas, 1998 Serviço de estatística
Doadores de sangue (Belo Horizonte, MG)	95.823	58 (0,1)	
Hemofílicos (Belo Horizonte, MG)	226	11 (4,9)	Carneiro Proietti et al. 1998 ⁵⁷
Pacientes com: Lúpus eritematoso sistêmico	33	0 (0,0)	Lorenzetti LS et al; 1999 ⁵⁸
Artrite reumatóide (Porto Alegre, RS)	69	4 (5,8)	
Gestantes (Salvador, BA)	6754	53(0,8) 2 (0,1) *	Bittencourt AL et al. 1999 ⁵⁹
Pacientes com:			
Doença neurológica crônica	322	67 (20,8)	Gomes I et al. 1999 ⁶⁰
Mielopatia crônica	104	52 (50,0)	

* = HTLV-II; ND = informação não disponível / data not available.

(Atualização da tabela de Oliveira MSP et al. Human T-cell Leukaemia / Lymphoma Virus Type I infection and adult T-cell leukemia in Brazil: an overview. *S. Paulo Med J* 1996; 114:1177-85).

Uma possível explicação da diferença de taxas entre os sexos é a maior eficácia da transmissão sexual homem-mulher do que o inverso⁶². Num estudo no Japão, o risco da transmissão do HTLV-I pareceu ser maior quando a mulher se encontrava em período pós menopausa e mais velha. Essa observação sugere que os fatores hormonais possam desempenhar um papel na susceptibilidade a infecções em mulheres⁶³.

Vias de transmissão e fatores de risco para a infecção pelo HTLV-I/II

A transmissão do vírus tipo I ocorre por contato sexual, sangue, uso de drogas injetáveis e verticalmente (da mãe para o filho).

A transmissão sexual, como já citado, é mais eficaz do homem para a mulher do que vice-versa. Estudos conduzidos no Japão indicam que a probabilidade de transmissão do homem para a mulher é de 60,8%, contra 0,4% de transmissão da mulher para o homem (após 10 anos de relacionamento sexual)⁶³. Em estudo conduzido na Jamaica, homens que tiveram mais de 20 parceiras sexuais em dez anos apresentaram prevalência de 4,1%, duas vezes maior, se comparados com homens que tiveram menos de 5 parceiras; contudo, não se observou um aumento de soropositividade estatisticamente significativa. Para as mulheres foi significativo ter tido mais de 10 parceiros sexuais com 'odds ratio' de 3,5 (IC 95% : 1,3-9,7), quando comparados com menos de cinco parceiros⁶⁴.

Através de sangue e hemoderivados a taxa de transmissão por essa via foi apontada como de 12%⁶⁵. O risco de pessoas infectadas por sangue virem a desenvolver patologias associadas ao HTLV é baixo, possivelmente pelo longo período de latência entre infecção e fase clínica da doença; muitos receptores infectados morreriam antes pela doença de base. Entre 406 pacientes japoneses com sintomas neurológicos da mielopatia associada ao HTLV-I (HAM), 26% relataram transfusão prévia, sendo o período de latência até o início da fase clínica de 4 anos. Esse tempo é bem mais curto que o período de latência para manifestação de sintomas da leucemia

de células T⁶⁶. O HTLV tem sido transmitido extensivamente entre usuários de drogas injetáveis, presumivelmente através do compartilhamento de seringas contaminadas com linfócitos infectados. Estudos realizados nos Estados Unidos apontam prevalências para o HTLV-I/II nessa população que variam de 8 a 28%, com importante predomínio do tipo II sobre o tipo I (a prevalência do HTLV-II foi de 2 a 15 maior que do HTLV-I)¹⁰. Pesquisa conduzida na Itália, avaliando a prevalência do HTLV-I/II em usuários de drogas injetáveis, encontrou valores de 7,4% (35/477), sendo que entre os testados também por PCR predomina o tipo II em relação ao tipo I⁶⁷.

Mães infectadas podem transmitir o vírus para o feto (via transplacentária) ou para o recém-nascido (via amamentação natural). Num estudo no Japão observou-se que a prevalência geral do HTLV-I em filhos de mães positivas foi de 16% (28/175). A prevalência entre crianças amamentadas ao seio foi significativamente mais alta nos que mamaram mais de 3 meses (27%) quando comparadas com o grupo das que mamaram menos de 3 meses (5%). De 78 crianças amamentadas com mameiras, cerca de 13% (10/78) estavam infectadas, sugerindo ser esta a taxa de infecção transplacentária⁶⁸. A reação do PCR tem detectado DNA proviral em sangue periférico e leite de todas as mães portadoras. Vários autores têm encontrado linfócitos infectados em sangue do cordão umbilical, utilizando a reação em cadeia da polimerase Fujino e col.⁶⁹, estudando células do sinciotrofoblasto de placentas de mães soropositivas (por PCR e imunocitoquímica), encontraram infecção em 22% dos casos, o que traduz acometimento da parte fetal da placenta⁶⁹. A transmissão materno-infantil é apontada como principal modo de transmissão em áreas endêmicas no Japão e o tempo de amamentação ao peito tem estado associado com as taxas de prevalência da infecção; crianças amamentadas mais de 6 meses apresentam taxa de prevalência mais elevada que as amamentadas por menos tempo. Estudos conduzidos na Colômbia apontam taxas de soroprevalência mais alta nos filhos de pai e

mãe infectados, do que somente a mãe portadora do vírus. Filhos de pai infectado e mãe soronegativa também são soronegativos⁷⁰. O HTLV-II é transmitido de modo semelhante ao tipo I, embora até recentemente não houvesse evidências de transmissão vertical. A transmissão materno-infantil do HTLV-II tem sido menos estudada. O vírus tipo II tem sido detectado pela PCR no leite materno⁷¹. Entre doadores de sangue em Belo Horizonte, zona urbana da região sudeste do Brasil, foi detectado um casal infectado pelo vírus HTLV-II, cuja filha de 7 anos (amentada por 3 meses), apresentou sorologia positiva, confirmada pela PCR, para o mesmo tipo II*.

Doenças associadas à infecção pelo HTLV-I

A grande maioria dos infectados vai permanecer como portador assintomático. Cerca de 1%⁷² a 5%³¹ desses têm chance de desenvolver leucemia de células T durante o curso da infecção; a exposição no início da vida (transmissão vertical) associa-se a risco maior; de 5 a 10 % podem desenvolver outras patologias associadas ao vírus tipo I⁷³. Contudo, embora sem sintomas, são capazes de transmitir o vírus, desde que o genoma proviral esteja integrado na seqüência de DNA da célula hospedeira.

Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL)

O papel etiológico para o HTLV-I na ATL foi estabelecido pouco depois identificação do vírus, em 1981, através de: 1) estudos seroepidemiológicos que demonstraram correspondência geográfica da incidência da malignidade de células T maduras e maior prevalência do vírus; 2) clonalidade de células tumorais; 3) infecção de linfócitos 'in vitro'; 4) capacidade oncogênica do HTLV em modelos animais; 5) sorologias positivas para o vírus tipo I em 80% a 90% de casos de ATL; 6) culturas de HTLV-I podem ser obti-

das a partir de células malignas de ATL; 7) o DNA viral específico pode ser detectado no núcleo de células malignas; 8) seqüências do genoma do HTLV-I estão integradas no DNA da célula hospedeira^{10,74}.

A ATL ocorre geralmente na idade adulta, pelo menos 20 a 30 anos após a infecção, sendo que homens e mulheres são igualmente afetados. Indivíduos infectados na infância têm maior risco de desenvolver ATLL⁷⁵. Alguns pacientes manifestam a fase pré-ATL, geralmente assintomática.

Mielopatia associada ao HTLV-I/ Paraparesia espástica tropical (HAM/TSP)

O risco dos infectados desenvolverem HAM/TSP durante a vida ainda não é bem conhecido já que a maioria das publicações são estudos de prevalência ou relato de casos. Pesquisa no Japão apontou prevalência de 0,06% (1/1464) para a doença neurológica, na região endêmica de Kyushu⁷⁶, entre os infectados. Já dois estudos de base populacional no Zaire revelaram prevalências de 0,5% e 1,5%⁷⁷ para a mielopatia entre portadores do HTLV-I. Também 0,5% foi o valor encontrado para prevalência de HAM em infectados pelo HTLV-I numa coorte conduzida na Jamaica⁷⁸. Num estudo seccional recente, realizado entre doadores de sangue nos Estados Unidos, encontrou-se a prevalência de 2,4% (4/166) para a mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano tipo I, entre aqueles que tinham sorologia positiva para o vírus⁷⁹. Em uma avaliação de HAM/TSP no Brasil⁸⁰, os autores apresentaram as taxas de prevalência de 14,7% a 57,0% para o HTLV-I entre pacientes com mielopatia espástica tropical. A patologia predomina entre mulheres e os fatores de risco mais importantes foram promiscuidade sexual e transfusão prévia de sangue⁸⁰.

A associação entre o HTLV-I e HAM/TSP se baseia na prevalência aumentada do distúrbio neurológico nas áreas endêmicas e na presença de anticorpos anti-HTLV-I na maioria dos pacientes; entretanto o vírus não

*Observação pessoal, em estudo prospectivo sendo conduzido na Fundação Hemominas.

é necessário nem suficiente para causar a doença. A neuropatia é duas vezes mais frequente em mulheres do que em homens⁸¹, e a doença incide predominantemente na quarta e quinta décadas. Cerca de 25% dos pacientes com HAM/TSP no Japão relataram transfusão prévia.

Quanto à patogênese para o distúrbio neurológico relacionado ao HTLV-I, há alguns modelos propostos, sugerindo que o vírus poderia lesar o tecido nervoso de pelo menos quatro maneiras: 1) a infecção pode ser diretamente citopática; 2) a resposta imune às células infectadas pode levar à sua destruição; 3) o vírus pode desencadear destruição auto-imune através de “mimetismo” de antígenos celulares; 4) a interação entre células infectadas e efetores imunocompetentes pode lesar o tecido vizinho (*bystander lesion*)⁸². Vários estudos demonstraram que os níveis de DNA proviral do HTLV-I no sangue periférico de pacientes com HAM/TSP são significativamente mais elevados do que nos infectados assintomáticos⁸³.

Uveíte

Uveíte é desordem inflamatória intraocular, também observada em coelhos infectados pelo HTLV-I. No Japão a soroprevalência para HTLV-I entre pacientes com uveíte idiopática vai de 35,4 a 44,8%⁸⁴. Estudo conduzido em Minas Gerais, em 55 pacientes com uveíte idiopática, apontou a prevalência de 3,6% (2/55), bem mais baixa que a do Japão, mas dez vezes maior que a prevalência em doadores de sangue da mesma região⁸⁵. A uveíte associada ao HTLV-I (HAU) é do tipo intermediária.

Outras doenças

Alguns estudos têm alertado para a possibilidade de associação entre o HTLV-I e outras alterações hematológicas – linfoma de células T não Hodgkin, leucemia linfocítica granular, micose fungóide, síndrome de Sezary, leucemia linfocítica de células B – ou não hematológicas (polimiosite da musculatura esquelética, artrite de grandes articulações e síndrome de Sjögren)¹⁷. Mais investigações serão necessárias para esclarecer se essas associações se confirmam. Em pacientes com ATL e em portadores assintomáticos existem evidências de comprometimento da resposta imune celular. Esse fato pode favorecer complicações em infecções por parasitas^{32,86}; contudo, são dados ainda limitados. A síndrome da dermatite infecciosa, inicialmente descrita na Jamaica, parece corresponder à primeira síndrome pediátrica do HTLV-I⁸⁷.

Doenças associadas à infecção pelo HTLV-II

O primeiro caso de HTLV-II foi confirmado num paciente com leucemia de células pilosas², mas rastreamento do vírus em outros casos dessa forma de leucemia não permitiu encontrar associação significativa. Trabalhos relatam uma possível associação entre HTLV-II e patologias humanas, tipo neuropatias e desordens linfoproliferativas. Casos de sintomas neurológicos semelhantes à TSP/HAM têm sido relatados, bem como do aumento de incidência de infecções bacterianas nos portadores do tipo II^{9,88}.

Referências

1. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 7415-9.
2. Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert - Guroff M, Miyoshi I, Golde D, Gallo RC. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. *Science* 1982 ; 218: 571-3.

3. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematological features of 16 cases. *Blood* 1977; 50:481-92.
4. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 2031-5.
5. Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Marus L, Calender A, The G. Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2: 407-10.
6. Osame M, Usuku K, Isumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A et al. Human T-cell Leukaemia/lymphoma Virus type I associated myelopathy, a new clinical entity [letter]. *Lancet* 1986;1:1031-2.
7. Report from the Scientific Group Human T-cell Leukaemia/lymphoma Virus type I and type II infection and its associated diseases, convened by the Regional Office for the Western Pacific of the World Health Organization in Kagoshima, Japan, 10-15 December 1988. *Wkly Epidemiol Rec* 1989; 49: 382-3.
8. Hall WW, Kubo T, Lijichi S, Takahashi H, Zhu SW. Human T cell leukemia/lymphoma virus, type II (HTLV-II): emergence of an important newly recognized pathogen. *Sem Virol* 1994; 5: 165-78.
9. Murphy EL, Glynn SA, Frیده J, Smith JN, Sacher RA, Nass CC et al. increased Incidence of infectious diseases during prospective follow-up of human T-lymphotropic virus type II and I - infected blood donors. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1485-91.
10. Proietti FA. *Seroprevalence correlates of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type II, human T-cell leukaemia/lymphoma virus type II / human immunodeficiency virus type I serostatus and clinical manifestations of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type II infection among intravenous drug users in Baltimore, Maryland*[PhD Thesis]. Baltimore: Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health; 1992.
11. Yamagushi K, Kiyokawa T, Nakada K, Yul LS, Asou N, Takatsuki K et al. Polyclonal integration of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I proviral DNA in lymphocytes from human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II seropositive individuals; an intermediate state between the healthy carrier state and smoldering adult T-cell leukaemia/linfoma. *Br J Hematol* 1988; 68: 169-74.
12. Ferreira OC, Planelles V, Rosenblatt JD. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology, and pathogenesis. *Blood Rev* 1997; 11: 91-104.
13. Goubau P. Aspectos controversos da infecção pelo HTLV. [Conferência apresentada no 5º Simpósio Internacional sobre HTLV; 1998 Maio 27-30; Fortaleza Ceará].
14. Pancake BA, Zucker FD, Marmor M, Legler PM. Determination of the true prevalence of infection with the human T-cell lymphotropic viruses (HTLV-I/II) may require a combination of biomelecular and serological analyses. *Proc Assoc Am Physicians* 1996; 108: 444-8.
15. Manns A, Blattner WA. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. *Transfusion* 1991; 31: 67-75.
16. Goto K, Sato K, Kurita M, Masuhara N, Iijima Y, Saekik K, Ohono S et al. The seroprevalence of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I in patients with ocular diaseses, pregnant women and healthy volunteers in Kanto district, central Japan. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 219-21.
17. Chen YM, Linc HC, Chou P. A population - based epidemiological study of human T-cell leukemia virus type I infeccion in Kin - Hu, Kinmen. *Int J Cancer* 1996; 65: 569-73.
18. Fukushima Y, Takahashi H, Nakasono T et al. Extraordinary high seropositivity rates on human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) in intravenous drug abusers in South Vietnan. *AIDS Res Hum Retrovir* 1995; 11: 637-44.
19. Safai B, Huang JL, Boeri E, Farid R, Raafat I, Schutzer P et al. Prevalence of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I infection in Iran: a serological and genetic study. *AIDS Res Hum Retrovir* 1996; 12: 1185-90.
20. Yanagihara R, Jenkins CL, Alexander SS, Mora CA, Garruto RM. Human T lymphotropic virus type I infection in Papua New Guinea: high prevalence among the Hagahai confirmed by western analysis. *J Infect Dis* 1990; 162: 649-54.
21. Whyte GS. Is screening of Australian blood donors fo human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II necessary? *Med J Aust* 1997; 166: 478-81.
22. Delaporte E, Dupont A, Peeters M, Josse R, Merlin M, Schrijvers D et al. Epidemiology of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I in Gabon (Western Equatorial Africa). *Int J Cancer* 1988; 42: 687-9.
23. Maucière P, Le Heshan JY, Mahieux R, Slla R, Mfoupouendoun J, Abada ET et al. Demographic, ethnic and geographic differences between human T-cell lymphotropic virus (HTLV) type I seropositive carriers and persons with human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I Gag indeterminate Western blots in Central Africa. *J Infect Dis* 1997; 176: 505-9.
24. Poulsen AG, Gallo D, Biggar RJ et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II in Guinea-Bissau, a portuguese speaking country of West Africa: risk factors and impact on survival. In: *8th International Conference on Human Retrovirology: HTLV*; 1997 June 9-13; Rio de Janeiro, Brazil.

25. Taylor GP. The epidemiology of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13 Suppl 1: S 8-14.
26. Kurtz J, Smith N, Harbour S. HTLV is lower in blood donors in West Midlands than South Thames. *BMJ* 2000; 321:380-1.
27. Donati M, Seyedzadeh H, Leung T, Blott M, Zuckerman M. Prevalence of antibody to human T cell leukaemia/lymphoma virus in women attending antenatal clinic in southeast London: retrospective study. *BMJ* 2000; 320: 92-3.
28. Giuliani M, Rezza G, Lepri AC, Di Carlo A, Maini A, Crescimbeni E et al. Risk factors for HTLV-I and II in individuals attending a clinic for sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 2000; 27:87-92.
29. Fang CT, Willians E, Sandler SG, American Red Cross HTLV/II Study Group. Seroprevalence and geographical determinants of anti- human T-cell leukaemia/lymphoma virus among blood donors in the United States. In: *3rd Annual Retrovirology Meeting*; 1990; Hawaii.
30. Góngora-Biachi RA, Lal RB, Rudolph DL, Castro-Sansores C, Gonzalaz-Martinez P, Pavía-Ruz N. Low prevalence of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II in Mayan Indians in the Yucatán Península, México. In: *8th Eighth International Conference on Human Retrovirology: HTLV*; 1997 June 9-13; Rio de Janeiro, Brazil.
31. Blattner WA, Kalyanaraman VS, Robert-Guroff M, Lister TA, Galton DA, Sarin PS et al. The human type-C retrovirus, HTLV, in Blacks from the Caribbean region, and relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. *Int J Cancer* 1982; 30:257-64.
32. Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Holding-Cobham M, Cranston B, Malley K et al. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I - Demographic determinants. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 1114-24.
33. Visoná K, Yamaguchi K, Bonilla J. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II infections in Costa Rica. In: *8th Eighth International Conference on Human Retrovirology: HTLV*; 1997 June 9-13; Rio de Janeiro, Brazil.
34. Sanchez G, Vázquez P. Seroprevalencia de HTLV-I en donantes de sangre. *Rev Med Chile* 1991; 119:600.
35. Tsugane S, Watanabe S, Sugimura H, Otsu T, Tobinai K, Shimoyama M et al. Infectious state of human T lymphotropic virus type I and hepatitis B virus among Japanese immigrants in the Republic of Bolivia. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1153-61.
36. Hurtado LV, Gomez LH, Andrade R et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus infection and diseases in Bolivian population. In: *8th International Conference on Human Retrovirology: HTLV*; 1997 June 9-13; Rio de Janeiro, Brazil.
37. Biglione M, Pizarro M, Crespo O, Severich I, Martinez Peralta L, Libonatti O et al. High prevalence of human T-cell leukaemia/lymphoma virus infection in Argentinian blood donors: A new human T-cell leukaemia/lymphoma virus endemic area? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20:101-2.
38. Biglione M, Pizarro M, DeVito C, Gomez A, Severich I, Martinez Peralta L. High prevalence of human T-cell leukaemia/lymphoma virus infection among blood-donors in Jujuy, northwest Argentina. In: *8th Eighth International Conference on Human Retrovirology: HTLV*; 1997 June 9-13; Rio de Janeiro, Brazil.
39. Kitagawa T, Fujishita M, Taguchi I, Miyoshi I, Tadokoro H. Antibodies to human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I in Japanese immigrants in Brazil. *JAMA* 1986; 256: 2342.
40. Lee H, Anderson E, Allain JP, Gonzaga A. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus infection in Brazil. *Blood* 1989; 73:17.
41. Cortes E, Detels R, Aboulafla D, Li XL, Moudgil T, Alam M, Ho DD et al. Human imunodeficiency virus type 1 and type 2 and human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I infection in high risk groups in Brazil. *N Engl J Med* 1989; 320: 953-8.
42. Andrada-Serpa MJ, Toswill J, Schor D, Linhares D, Dobbin J, Pereira MS. Seroepidemiologic survey for antibodies to human retroviruses in human and non-human primates in Brazil. *Int J Cancer* 1989; 44:389-93.
43. Nakauchi CM, Linhares AC, Maruyama K, Kanzaki LI, Macedo JE, Azevedo VN, Casseb JS. Prevalence of human T-cell leukemia virus - I (HTLV) antibody among populations living in the Amazon region of Brazil (preliminary report). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1990; 85:29-33.
44. Spina-Franca A, Livramento JA, Machado LR, Gomes HR. Human T-cell leukemia/lymphoma virus type I antibodies in serum and cerebrospinal fluid in tropical spastic paraparesis in Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr* 1991; 48: 441-7.
45. Pombo-de-Oliveira MS, Matutes E, Famadas LC, Schultz TF, Calabro ML, Nucci M et al. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-I. *Lancet* 1990; 336:987.
46. Meireles A, Moreira ED Jr, Moreno-Carvalho AO, Badaró R, Melo A. Human T-cell Leukaemia/Lymphoma Virus type I associated myelopathy in Salvador (northeastern Brazil). *Arq Neuro-Psiquiatr* 1992; 50: 189-90.
47. Maloney EM, Biggar RJ, Neel JV, Taylor ME, Hahn BH, Shaw GM, Blattner WA. Endemic human T-cell lymphotropic virus type II infection among isolated Brazilian Amerindians. *J Infect Dis* 1992; 166: 100-7.
48. Ferreira OC, Vaz RS, Carvalho MB, Guerra C, Fabron AL, Hamerschlak N et al. Human T-lymphotropic virus type I and type II infections and correlation with risk factors in blood donors from São Paulo, Brasil. *Transfusion* 1995; 35: 258-63.

49. Andrade CA, Soares ES, Lima-Martins MV, Andrade AMC, Gonçalves RC, Carneiro-Proietti ABF et al. Seroprevalence of human immunodeficiency virus type I and human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II in labour women and their neonates in a government maternity in Belo Horizonte, Brazil. In: *11th International Conference on AIDS*; 1996 July 7-12; Vancouver, Canada.
50. Andrade-Filho AS, Brites C, Santos SR dos, Harrington Junior W, Reinhardt IC, Freitas FM. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II as a common etiology of myelopathies in Bahia, Brazil. *Bras J Med Biol Res* 1996; 29:757-61.
51. Galvão-Castro B, Loures L, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Junior OC, Franco LG et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors; a nationwide Brazilian study. *Transfusion* 1997; 37:242-3.
52. Farias-de-Carvalho SM, Pombo-de-Oliveira MS, Thuler LC, Rios M, Coelho EM, Catovsky D et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I infections in hematologic disorder patients, cancer patients, and healthy individuals from Rio de Janeiro, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15: 238-42.
53. Novoa P, Granato GFH, Baruzzi RG, Hall WW. Evidence for and the rate of mother-to-child transmission of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type II among Kaiafo Indians, Brazil. In: *8th International Conference on Human Retrovirology: HTLV*; 1997 June 9-13; Rio de Janeiro, Brazil.
54. Pombo-de-Oliveira MS. An update of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II infections studies in Brazil. In: *8th International Conference on Human Retrovirology: HTLV*; 1997 June 9-13; Rio de Janeiro, Brazil.
55. Dourado I, Andrade T, Montes JC, Azevedo C, Gallo D, Galvão-Castro B. Human retrovirus in a Brazilian city with a population predominantly of African origin: evidences for high prevalence of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and human immunodeficiency virus type I among infection drug users (IDU). Salvador; 1997 [Estudo Multicêntrico – Projeto Brasil].
56. Cavalcanti-Jr GB, Freires TCB, Neto MJB, Medeiros AR. Seroprevalence study of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II and profile of seropositive blood donors in the Centro de Hematologia e Hemoterapia do Rio Grande do Norte. In: *8th International Conference on Human Retrovirology: HTLV*; 1997 June 9-13; Rio de Janeiro, Brazil.
57. Carneiro-Proietti ABF, Lima-Martins MV, Passos VM, Carmo RA, Pinheiro SR, Rocha PR et al. Presence of human immunodeficiency virus (HIV) and T-lymphotropic virus type I and type II (HTLV I/II) in a haemophiliac population in Belo Horizonte, Brazil, and correlation with additional serological results. *Haemophilia* 1998; 4: 47-50.
58. Bittencourt AL. Transmissão vertical do vírus linfotrópico para a célula T humana tipos I e II (HTLV-I/II). *J Bras Ginecol* 1998; 108: 187-4.
59. Lorenzetti LS, Menna-Barreto M, Schoelerm, Cichos Ki L, Antoniani E, Staub H. High prevalence of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I infection among patients with rheumatoid arthritis living in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: P097.
60. Gomes I, Melo A, Proietti FA, Moreno-Carvalho O, Loures-Lam, Dazza MC et al. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) infection in neurological patients in Salvador, Bahia. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol* 1999; 20: P105.
61. Vitek CR, Gracia FI, Giusti RA, Fukuda K, Green DB, Castillo LC et al. Evidence for sexual and mother to child transmission of human T lymphotropic virus type II among Guaymi Indians, Panama. *J Infect Dis* 1995; 171:1022 - 6.
62. Kaplan, JE, Lhabbaz RF, Murphy EL, Hermansen S, Roberts C, Lal R et al. Male to female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirol* 1996; 12: 193-201.
63. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H, Hayashi J, Nomura H, Okochi K et al. Intrafamilial transmission of adult T-cell leukemia virus. *J Infect Dis* 1986; 154: 851-7.
64. Murphy EL, Figueroa P, Gibbs WN, Brathwaite A, Holding-Cobham M, Blattner WA et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med* 1989;111: 555-60.
65. Sullivan MT, Williams AE, Fang CT, Grandinetti T, Poiesz BJ, Ehrlich GD et al. Transmission of human T-lymphotropic virus types I and II by blood transfusion: a retrospective study of recipients of blood components. *Arch Intern Med* 1991;151: 2043-8.
66. Osame M, Janssen R, Kubota H, Nishitani H, Igata A, Nagataki S et al. Nationwide survey on human T-cell leukemia/lymphoma virus type I associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Ann Neurol* 1990; 28:50-6.
67. Zella D, Mori L, Sala M, Ferrante P, Casoli C, Bertazzoni U et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus and type II infection in Italian drug abusers. *Lancet* 1990; 336: 575-6.
68. Hirata M, Hayashi J, Noguchi A, Nakashima K, Kajiyama W, Sawada T et al. The effects of breastfeeding and presence of antibody to p40tax protein of human T-cell lymphotropic virus type-I on mother to child transmission. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 989-94.
69. Fujino T, Fujiyoshi T, Yashiki S, Sonoda S, Otsuka H, Nagata Y et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I transmission from mother to fetus via placenta. *Lancet* 1992; 340:1157.

70. Maloney EM, Ramirez HC, Levin A, Blattner WA. A survey of the human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in south-western Colombia. *Int J Cancer* 1989; 44: 419-23.
71. Heneine W, Woods T, Green D, Fukuda K, Giusti R, Castillo L et al. Detection of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I in breastmilk of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II infected mothers. *Lancet* 1992; 340: 1157-8.
72. Kondo Y, Komo H, Miyamoto N, Yoshida R, Bando F, Hanaoka M. Risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I carriers. *Lancet* 1987; 2: 159
73. De the G, Bonford R. An human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I vaccine: Why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retrovir* 1993; 9: 381-6.
74. Blattner WA. Epidemiology of HTLV-I and associated diseases. In: Blattner WA, editor. *Human retrovirology: HTLV*. New York: Raven Press; 1990. p. 251-65.
75. Murphy EL, Hanchard B, Figueroa JP, Gibbs WN, Lofters WS, Blattner WA. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* 1989; 43: 250-3.
76. Osame M, Igata A, Matsumoto M et al. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I associated myelopathy (HAM) - treatment trials, retrospective survey and clinical and laboratorial findings. *Hematol Rev* 1990; 3: 271-84.
77. Goubau P, Carton H, Kazadi K, Muya KW, Desmyter J. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus seroepidemiology in a central African population with high incidence of tropical spastic paraparesis. *Trans R Soc Trop Hyg* 1990; 84:577-9.
78. Murphy EL, Wilks R, Morgan OS, Hanchard B, Cranston B, Figueroa JP et al. Health effects of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I), in a Jamaican cohort. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1090-7.
79. Murphy EL, Fridey J, Smith JW, Engstrom J, Sacher RA, Miller K et al. HTLV-associated myelopathy in a cohort of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II infected blood donors. *Neurology* 1997; 48: 315-20.
80. Araújo AQC, Andrada-Serpa MJ. Tropical spastic paresis/HTLV-I associated myelopathy in Brasil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996;13:33-7.
81. Vernant JC, Maurs L, Gessain A, Barin F, Gout O, Delaporte JM et al. Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I : a clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol* 1987; 21:123-30.
82. Ijichi S, Eirak N, Osame M et al. Hypothetical pathogenesis of HAM/TSP: occurrence of proliferative response of lymphocytes in the central nervous system. In: Roman GC, Vernant J-C, Osame M, editors. *Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and the nervous system*. New York: Alan R. Liss; 1989. p. 337-42.
83. Kira J, Koyanagi Y, Yamada T et al. Increased human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I proviral DNA in human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I associated myelopathy: a quantitative polymerase chain reaction study. *Ann Neurol* 1991; 29: 194-201.
84. Mochizuki M, Wanatabe T, Yamagushi K, Yoshimura K, Nakashima S, Shirao M et al. Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Am J Ophthalmol* 1992; 114:123-9.
85. Pinheiro SR, Carneiro-Proietti ABF, Lima-Martins MV, Proietti FA, Oréfice F. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus type I and type II seroprevalence in 55 Brazilian patients with idiopathic uveitis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996; 29: 383-4.
86. Hayashi J, Kishihara Y, Yoshimura E, Furosyo N, Yamaji K, Kawami Y et al. Correlation between human T-cell lymphotropic virus type-I and *Strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. *Am Soc Trop Med Hyg* 1997; 56: 71-5.
87. Blank A, Herrera M, Castro D, Espinosa G, Rued R, Alvarez A et al. Infective dermatitis is no longer a myth in Colombia. In: *8th International Conference on Human Retrovirology: HTLV*; 1997 June 9-13; Rio de Janeiro, Brazil.
88. Hall WW, Ishak R, Zhu SW, Novoa P, Eiraku N, Takahashi H et al. Human T lymphotropic virus type II (HTLV-II) : epidemiology, molecular properties and clinical features of infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 13 Suppl: S204-14.